

# LOS FITOESTRÓGENOS Y EL EFECTO DE SU CONSUMO EN DIFERENTES ÓRGANOS Y SISTEMAS DE ANIMALES DOMÉSTICOS

## Phytoestrogens consumption and their effects in different organs and systems of domestic animals

Juan Pérez-Rivero<sup>1</sup>, Álvaro Aguilar-Setién<sup>2</sup>, José Martínez-Maya<sup>1</sup>,  
Mario Pérez-Martínez<sup>1</sup> y Héctor Serrano<sup>3\*</sup>

### ABSTRACT

Phytoestrogens are plant-derived compounds having similar effects to estrogens. Several phytoestrogen groups have been identified being the most characteristic the isoflavones like genistein, coumestans like coumestrol, and lignans represented by the enterolactone. Depending on the doses, they can act as agonists or antagonists of steroidal hormones. This apparently bimodal function is due to their capacity to interact with the alpha form of the estrogen receptor (ER $\alpha$ ) in several organs of the female reproductive tract and to the beta form ER $\beta$  present in prostate, testis, ovaries, lymph nodes and brain regions. It has been observed that an increase in genistein or coumestrol induces an increase in haemorrhagic follicles, miscarriages, LH-FSH surge suppression and even estrogenic syndrome, whereas in males, induces alterations in testis development and a decrease in sperm count. In this review, a panoramic view of the actual research of phytoestrogen impact on the reproductive function and perspectives mainly for domestic animals is presented.

**Key words:** coumestrol, genistein, estrogen receptors.

### RESUMEN

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con propiedades similares a los estrógenos. Se han identificado diferentes grupos de fitoestrógenos entre los que destacan las isoflavonas como la genisteína, los coumestanos como el coumestrol, y los lignanos representados por la enterolactona. Estos compuestos actúan como agonistas o como antagonistas de las hormonas esteroidales dependiendo de la dosis que se utilice. Esta acción aparentemente contradictoria se debe a su capacidad para unirse como ligandos a los receptores estrogénicos alfa (ER $\alpha$ ) del útero, glándula mamaria, sistema cardiovascular y hueso, y con mayor afinidad a los receptores estrogénicos beta (ER $\beta$ ) presentes en próstata, ovarios, testículos, tracto urinario, tejido linfático y algunas regiones del cerebro como el hipotálamo. Se ha observado que a medida que se incrementa la dosis de genisteína y coumestrol, se inducen folículos hemorrágicos, abortos, síndrome estrogénico, y supresión de picos de hormona luteinizante (LH) en las hembras, mientras que en los machos se altera el desarrollo testicular y disminuye el recuento de espermatozoides. En esta revisión se presenta un panorama del estado actual de las investigaciones respecto a las implicaciones de los fitoestrógenos sobre la reproducción y sus perspectivas de estudio, poniendo énfasis en su importancia en los animales domésticos.

**Palabras clave:** coumestrol, genisteína, receptores estrogénicos

<sup>1</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, México, DF.

<sup>2</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, Unidad de Investigación en Inmunología, México, DF.

<sup>3</sup> Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa, Departamento de Ciencias de la Salud, San Rafael Atlixco 186, México, 09340, DF, México.

E-mail: hser@xanum.uam.mx \*Autor para correspondencia.

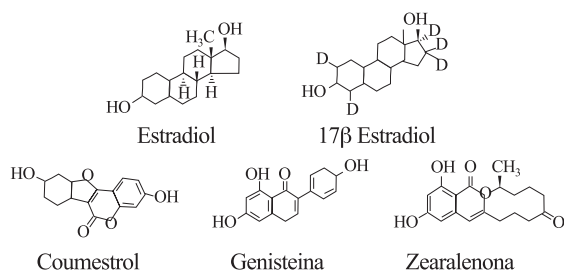
Recibido: 3 de marzo de 2006. Aceptado: 28 de junio de 2006.

## INTRODUCCIÓN

Una de las metas en el manejo del ganado vacuno u ovino es generar, dentro de los márgenes posibles, el máximo rendimiento. Ocasionalmente, pueden presentarse problemas reproductivos cuya causa es difícil detectar. Una posibilidad es que no se trate realmente de un problema asociado al manejo reproductivo u orgánico, sino que sea sólo el reflejo de la presencia de compuestos que simulan el efecto de las hormonas esteroides y que involuntariamente se administran al ganado en el alimento. En esta revisión queremos hacer notar el papel que juegan los fitoestrógenos en este problema y la posible repercusión económica que implicaría su efecto sobre la reproducción.

Los fitoestrógenos son productos de origen vegetal con actividad natural bactericida y fungicida de patógenos vegetales (Pike *et al.*, 1999). Estos compuestos presentan una actividad similar a los estrógenos, a pesar de que la estructura química es bastante diferente (Figura 1). Existen tres grupos de estos compuestos: las isoflavonas, los coumestanos, y los lignanos, cuyos principales representantes son la genisteína (GEN), el coumestrol (COU) y la enterolactona, respectivamente (Whitten y Patisaul, 2001; Whitten *et al.*, 2002).

Una planta puede tener más de una clase de fitoestrógenos, por ejemplo, las semillas de soya (*Glycine* sp.), son ricas en isoflavonas, mientras que el



**Figura 1. Estructura de diferentes compuestos con actividad estrogénica. Estructuras disponibles en <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/>**

**Figure 1. Chemical structure of different estrogenic activity compounds. Structure drawings available at <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/>**

germen de soya es la principal fuente del coumestano (Murkies *et al.*, 1998). Asimismo, el COU también se encuentra en la alfalfa (*Medicago sativa* L.) (Jacob *et al.*, 2001), y su concentración aumenta cuando se encuentra contaminada por el hongo *Pseudopeziza medicaginis* (Romero *et al.*, 1997). En las plantas, las isoflavonas GEN y daidzeína (DEZ) están presentes como glucósidos inactivos (Rosselli *et al.*, 2000).

La importancia de los fitoestrógenos radica principalmente en que pueden actuar como agonista o antagonista estrogénico (Whitten *et al.*, 2002), ya que al igual que los estrógenos, ejercen su influencia en tejidos donde existen receptores para estrógenos (ER), tanto en el macho como en la hembra (Rosselli *et al.*, 2000).

Como se sabe, los estrógenos favorecen la diferenciación celular y el crecimiento de las glándulas mamarias, útero, vagina, ovarios, testículos, epidídimo, próstata (Rosselli *et al.*, 2000), sistema vascular (Dubey *et al.*, 2000) y sistema nervioso (McGarvey *et al.*, 2001).

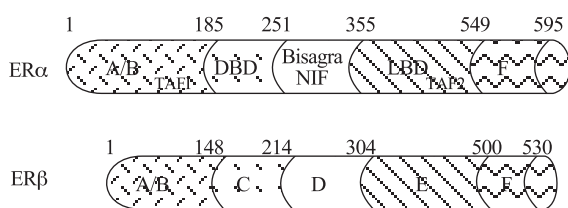
Las isoflavonas también se unen a los receptores para andrógenos (AR), no estando claro hasta el momento cuál es el mecanismo del efecto antiandrogénico de estos compuestos (Beck *et al.*, 2005).

Se ha observado en ratas que el consumo de 40 a 50 mg de GEN, equivalentes a los niveles séricos encontrados en humanos que consumen dietas ricas en isoflavonas, disminuye el número de los AR y los ER en la próstata. Así mismo, algunos fitoestrógenos como las isoflavonas se unen en forma débil a receptores para progesterona (PR) (Beck *et al.*, 2005).

Hasta el momento no se conoce plenamente el metabolismo de los fitoestrógenos. Respecto al COU, Yamada *et al.* (1999) proponen que este compuesto sufre modificaciones en su estructura, que van desde hidroxilaciones, desmetilaciones e incluso hidrólisis, por lo que se forman más de diez intermedios, de los cuales algunos son detectados en la orina. Estas modificaciones incluyen algunas etapas donde intervienen bacterias residentes del tracto digestivo, procesos de absorción y reabsorción en el hígado, transporte en arterias y venas para su acumulación y desecho en la orina (Murkies *et al.*, 1998; Rosselli *et al.*, 2000).

### Receptores estrogénicos

Como miembros de la superfamilia de receptores nucleares, los receptores estrogénicos (ER) tienen estructura modular (Figura 2). Se han identificado las isoformas  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) y  $\beta$  (ER $\beta$ ), que se distinguen por presentar diferencias en su secuencia de aminoácidos. Estos receptores presentan 96% de homología de sus aminoácidos constituyentes, aunque no es una regla aplicable a todas las regiones del receptor, ya que la región de unión al ADN (DBD) es la que más similitud presenta, mientras que la región de unión al ligando (LBD) sólo presenta un 53% de similitud (Weihua *et al.*, 2003).



**Figura 2. Estructura modular de los receptores estrogénicos (ER).** Se representa la distribución que abarcan cada uno de los dominios de los receptores para estrógenos alfa (ER $\alpha$ ) y beta (ER $\beta$ ), como lo indican los números de residuos de aminoácidos colocados encima de cada uno. La región de unión al ADN (DBD) es la que se conserva más entre ambos receptores; la bisagra (D) contiene la secuencia de localización nuclear (NIF), el cual guía al receptor desde el citoplasma hacia el núcleo. La región de unión al ligando (LBD) es la menos conservada entre los dos receptores, este receptor tiene la región (F), caso único entre los receptores nucleares, la cual se encarga de diferenciar el efecto de agonista o antagonista cuando se une el ligando (Modificado de Pérez-Rivero *et al.*, 2005).

**Figure 2. Modular structure of estrogen receptors (ER).** The distribution of each domain of the alpha (ER $\alpha$ ) and beta (ER $\beta$ ) receptor type as indicated by the aminoacid residue number above the diagram, is shown. The DNA binding region (DBD) is the most conserved domain in  $\alpha$  and  $\beta$  receptors; nuclear localization sequences are located in the hinge region (D) allowing the receptor travel to the nucleus. The less conserved region between the two ER types is the ligand binding domain (LBD). The F region is the most characteristic domain for ER and is absent in most nuclear receptors. The F domain is responsible for the agonist or antagonist effect induced by the bound ligand (Modified from Pérez-Rivero *et al.*, 2005).

Los estrógenos presentes en el plasma penetran a sus células blanco en los tejidos llamados “clásicos”, que se encuentran en el útero, glándula mamaria, placenta, hígado, sistema nervioso central, sistema cardiovascular y hueso. Las células blanco de estos tejidos presentan abundantes ER $\alpha$  (Mosselman *et al.*, 1996; Weihua *et al.*, 2003). Existen otros tejidos considerados “no clásicos”, en los que la presencia de ER $\alpha$  es relativamente menor, pero que contienen cantidades significativamente mayores de ER $\beta$ . Entre estos últimos se incluyen próstata, ovarios, testículos, glándula pineal, glándula tiroideas, paratiroides, suprarrenales y páncreas, vesícula biliar, piel, tracto urinario, tejido linfoides, tejido eritroide, pulmón, epitelio intestinal, y algunas regiones del cerebro, como el hipotálamo, cerebelo y lóbulo olfatorio (Jacob *et al.*, 2001). El tejido muscular estriado es único, puesto que en él se expresa de manera elevada el ER $\beta$  y está casi ausente el ER $\alpha$  (Mosselman *et al.*, 1996; Weihua *et al.*, 2003).

En células de la línea celular identificada en la American Type Cell Cultural Collection como T47D originada a partir de un tumor mamario, así como en diferentes tejidos como el prostático y el epitelio de la glándula mamaria, los estrógenos actúan en presencia del ER $\alpha$  como agonista, favoreciendo la proliferación de los tejidos. El ER $\beta$  actúa de manera antagonista, inhibiendo la proliferación del tejido, por lo que una misma hormona produce efectos opuestos, dependiendo del receptor al que se una (Imamov *et al.*, 2005).

Los ER son receptores nucleares que modulan la transcripción por su unión específica a secuencias del genoma, así como a co-represores y co-activadores, para regular la acción del complejo de la ARN polimerasa. Los efectos moduladores de los ER sobre la transcripción se llevan a cabo en una serie secuencial de eventos. La unión de los ER con los estrógenos induce cambios en la conformación del receptor, que le permite al mismo tiempo disociarse de un complejo co-represor y unirse con un complejo co-activador, lo cual le confiere la actividad de transcripción de genes que contienen elementos de respuesta a los estrógenos (ERE). Por el contrario, en ausencia de estrógenos, los ER se asocian con los co-represores que inhiben la actividad de transcripción (Maniatis y Reed, 2002; Hewitt y Korach, 2003).

Se sabe que el coumestrol (3,9-dihidroxi-6h-benzofuro[3,2-c][1]benzo-piran-6-ona) se une al ER $\beta$  con una afinidad similar a la del 17 $\beta$  estradiol (Morito *et al.*, 2002), pero tres veces menos que el estradiol para el ER $\alpha$  (Kuiper *et al.*, 1998). La inducción de la transcripción es similar entre el COU y la GEN, uniéndose el coumestrol con mayor afinidad al ER $\alpha$  que la GEN, la cual lo hace preferentemente al ER $\beta$  (Morito *et al.*, 2002).

Las isoflavonas tienen poca afinidad por la hormona transportadora de esteroides (SHBG), ya que se han detectado fracciones libres que varían entre el 45 al 50% tanto de COU como de GEN en suero humano, mientras que solamente se ha encontrado el 4% de estrógenos libres (Whitten y Patisaul, 2001).

### ACCIÓN DE LOS FITOESTRÓGENOS EN DIFERENTES ÓRGANOS Y SISTEMAS

En el cerebro el ER $\beta$  se expresa principalmente en el área preóptica, en el núcleo ventro-medial del hipotálamo y en el tallo cerebral. Estudios realizados en ratones hembras utilizando COU indican que éste antagoniza la acción del estradiol mediante la regulación del mARN para el ER $\beta$  en el núcleo paraventricular (Jacob *et al.*, 2001).

De manera similar, las isoflavonas GEN y DEZ tienen efectos en el núcleo paraventricular y ventromedial, áreas que regulan el comportamiento sexual y la secreción de gonadotropinas, induciendo cambios en los receptores para PR y en los ER $\beta$  (Whitten *et al.*, 2002).

Se ha atribuido principalmente al fitoestrógeno COU la capacidad de suprimir los picos de la hormona luteinizante (LH) en ratas (McGarvey *et al.*, 2001), y en ovejas (Jacob *et al.*, 2001). La presencia de los ER $\alpha$  y ER $\beta$  en las neuronas secretoras de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) abre la posibilidad que los fitoestrógenos actúen directamente sobre ellas (McGarvey *et al.*, 2001).

El sistema vascular expresa el ER en su forma  $\alpha$  y  $\beta$ , al que los fitoestrógenos se unen con diferente afinidad, y ejercen su efecto biológico tanto en las células endoteliales como en las del músculo liso. Al respecto, se ha informado que la GEN inhibe la proliferación de las células endoteliales siendo capaz de inhibir las señales de transducción que están involucradas en trastornos vaso-oclusivos así como en los procesos de carcinogénesis/angiogénesis ejerciendo un efecto vaso protector (Dubey *et al.*, 2000).

Las isoflavonas tienen un efecto bifásico que favorece la formación de hueso cuando se encuentran en bajas concentraciones o la reabsorción del mismo cuando están presentes a altas concentraciones. Esto se ha demostrado en el modelo de roedores ovariectomizados a los que se les administraron bajas dosis de GEN (0,5 mg d<sup>-1</sup>), lo que promueve la retención ósea, no así cuando se incrementa la dosis a 5 mg d<sup>-1</sup>, debido a que el tejido óseo es más sensible a las isoflavonas que el útero. El ER $\alpha$  está presente en el hueso y es el encargado de mediar los efectos estrogénicos en el mismo. Sin embargo, cuando existen concentraciones micromolares de fitoestrógenos, las isoflavonas se unen preferentemente a los ER $\beta$  cuyo efecto es una función reguladora negativa en el tejido óseo. Este fenómeno puede explicar en parte este efecto bifásico. Sin embargo, el efecto antiestrogénico de las isoflavonas también se debe a la competencia entre los fitoestrógenos y los estrógenos para unirse a los ER (Dang y Lowik, 2005).

### Los fitoestrógenos en el aparato reproductor

Se ha tratado de aprovechar el efecto de los fitoestrógenos con resultados poco alentadores. La premisa en la cual se basan estos estudios es que a través del uso de los fitoestrógenos es posible aumentar la frecuencia de estros en el ganado vacuno, lo que podría tener un impacto positivo en la producción de productos cárnicos o lácteos. Sin embargo, los resultados son totalmente diferentes. Así, en vacas Holstein que consumen 25 a 100 mg kg<sup>-1</sup> de zearalenona por 42 días, muestran genitales externos edematosos, como si fuesen a presentar un estro fisiológico. Sin embargo, la duración del ciclo estral o el tiempo en el que se presenta permanecen inalterados (Mirocha *et al.*, 1978).

En el otro extremo, se ha reportado que el COU causa alteraciones reproductivas en hembras de diferentes especies (Cuadro 1). Los ratones hembra prepúberes de la cepa Swiss Webster que han sido alimentados durante cinco días con 20 g de alimento que contenga intencionalmente 90 mg kg<sup>-1</sup> de coumestrol, presentaron edema uterino (Galey *et al.*, 1993). Por su parte, la administración de 100  $\mu$ g de COU en ratones hembra de 1 a 5 días de nacidos produce cambios en los ovarios como es la presencia de folículos hemorrágicos y folículos poliovulares (Burroughs, 1995). En ratas Sprague-Dawley se encontró que el COU se une con afinidad similar al estradiol a los ER presentes en el útero (Branham *et al.*, 2000).

**Cuadro 1. Efecto de los fitoestrógenos en la fisiología reproductiva de especies experimentales y de importancia zootécnica.****Table 1. Phytoestrogen effects on reproductive physiology in experimental and zootechnical important species.**

Animal	Edad	Sexo	Fitoestrógeno	Dosis y vía	Efecto	Referencia
Rata Wistar	2 días	M	Coumestrol	4 mg kg <sup>-1</sup> d <sup>-1</sup> SC por 16 días	Disminución de lumen de túbulos seminíferos, incre- mento del índice apoptótico en células germinales	Atanassova <i>et al.</i> , 2000
Rata Wistar	Adultas	H	Coumestrol	0,4-1,6 mg IV por 8,5 h	Inhibición de la hormona luteinizante (LH) por inhibición de Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH)	McGarvey, <i>et al.</i> , 2001
		H	Genisteina	1,6 mg IV por 8,5 h		
Rata Sparague Dawley	Adultas	H	Coumestrol	100 mg kg <sup>-1</sup> en la dieta	Anovulación, supresión de LH	Shaw y McCully, 2002
		M		por 10 días	Supresión de conducta sexual como monta y eyaculación	
Bovinos	Adultos	M	Coumestrol	66,8 mg kg <sup>-1</sup> en alfalfa seca como pastura vía oral	Metaplasia glandular y epitelial en próstata y glándulas bulbo-uretrales, disminuye la maduración de espermatozoides.	Pike <i>et al.</i> , 1999
Ovejas	Adultos	H	Coumestrol	25 mg kg <sup>-1</sup> oral en la pastura	Crecimiento uterino, descargas vaginales, desarrollo mamario, ovarios quísticos, estros irregulares	Adams, 1995

Abreviaturas utilizadas: IV: intravenoso; H: hembras; M: machos; mg: miligramo; µg: microgramo; SC: subcutáneo.

Los fitoestrógenos se encuentran presentes en diferentes plantas utilizadas como forraje para los rumiantes, como la alfalfa que contiene COU, trébol subterráneo (*Trifolium subterraneum*) que contiene las isoflavonas formononetina, biochammina A y GEN; el trébol rojo (*Trifolium pratense*) antes de la floración tiene un alto contenido de formononetina, que se mantiene cuando es ensilado o se convierte en forraje seco pero cuando el trébol rojo florece, la cantidad de isoflavonas disminuye (Adams, 1995).

Adams (1995) encontró una asociación entre la estrogenicidad en ovejas y el consumo de tréboles. Cuando la pastura con la cual se alimentaban las hembras contenía 25 mg kg<sup>-1</sup> de COU, se presentó una baja tasa de nacimientos, folículos hemorrágicos, prolapso de útero, metritis y edema uterino. En las vacas lecheras alimentadas con alfalfa seca que tenía 68,8 mg COU kg<sup>-1</sup> de alfalfa, se presenta un síndrome estrogénico con características similares al descrito para ovejas (Romero *et al.*, 1997).

Por otra parte, los fitoestrógenos también alteran la expresión de otros receptores nucleares importantes en la reproducción de la hembra, como los de oxitocina, los de testosterona además de los de PR (Whitten *et al.*, 2002). Los fitoestrógenos pueden influenciar de manera negativa los ciclos foliculares en los ovarios de los diferentes mamíferos, ya que éstos interactúan con los ERβ presentes de manera abundante en las células de la granulosa, lo que disminuye el efecto de los estrógenos en los folículos (Whitten y Patisaul, 2001).

Los ERβ se expresan en diferentes regiones en el testículo, como los conductos eferentes, epidídimo, conductos deferentes y próstata (Saunders, 2005). Asimismo se sabe que existen en las células de Sertoli (Atanassova *et al.*, 2000), espermatogonias y espermatocitos (Nie *et al.*, 2002). En las células de Leydig de los adultos se expresan los ERα (Saunders, 2005).

*In vitro*, la GEN induce la apoptosis en líneas celulares derivadas de células de Leydig de ratón de manera dependiente de la concentración adminis-

trada. Asimismo produce disminución en el número de montas y eyaculaciones en ratones (Iwase *et al.*, 2006). En ratas macho de 2 días de nacidos a los cuales se les inyectan 4 mg kg<sup>-1</sup> de GEN por vía subcutánea durante 16 días, se inhibe el desarrollo testicular a corto y largo plazo. Asimismo, cuando llegan a la edad adulta, se afecta el número de crías por camada (Atanassova *et al.*, 2000).

En un estudio efectuado en toros, la ingestión de pasturas que contienen COU ocasiona metaplasia glandular y epitelial tanto en próstata como glándulas bulbo-uretrales. Asimismo, se presenta mayor número de espermatozoides inmaduros y con una disminución significativa en la movilidad (Romero *et al.*, 1997).

El efecto del tratamiento con fitoestrógenos en el ganado bovino es relativamente escaso, sin embargo, se puede estimar. Así pues, en 608 vacas alimentadas con alfalfa contaminada con el hongo *Pseudopeziza medicaginis*, se obtuvo menos del 30% de gestaciones a pesar de haberse realizado 1264 inseminaciones en el lapso de un año. Este porcentaje de gestaciones se redujo en un 10% adicional al incorporar el número de vacas que tuvieron abortos espontáneos. Aún en las que presentaron gestaciones normales, los niveles de estrógenos estaban alterados, sintomatología característica del síndrome estrogénico (Romero *et al.*, 1997). En cerdos, la ingesta de 25-50 mg kg<sup>-1</sup> de zearaleona promueve una disminución en el número de lechones nacidos así como el tamaño de las crías (Sharma *et al.*, 1994). Si a estos resultados se incorpora la pérdida económica y los gastos de manutención del ganado, es entendible la razón por la cual es difícil realizar este tipo de estudios.

El impacto de la ingestión de fitoestrógenos sobre la industria, puede ejemplificarse con lo que sucede en Australia. Rebaños de ovejas que fueron alimentados con pastura conteniendo trébol rojo vieron afectadas su capacidad reproductiva de tal forma, que cerca de un millón de ovejas no pudieron procrear, lo que disminuyó entre 5 a 8% las ganancias brutas al considerar las pérdidas en inversión,

alimentación, cuidados, e incluso compra de ganado, además de la disminución en la producción de lana y la necesidad de comprar e importar animales (Adams, 1990).

## CONCLUSIONES

Basado en la literatura consultada, se puede concluir que los fitoestrógenos pueden inducir alteraciones en el sistema endocrino de los animales que los consumen, o en los animales a los que se les administran con fines experimentales. Desde el punto de vista clínico, en bovinos y ovinos estos productos pueden generar pérdidas económicas considerables debido a las alteraciones reproductivas que ocasionan. Si bien en la literatura se tienen documentados los efectos que tienen los fitoestrógenos en animales de laboratorio y, aunque de manera escasa en animales de importancia económica, es preocupante para el productor y el médico encargado de la revisión del ganado, la detección de casos de alteración reproductiva cuya causa no pueda explicarse fácilmente. Una de las alternativas es a través de sustancias con actividad estrogénica proveniente del alimento que, como hemos mencionado, puede estar asociado a alguno de los grupos de fitoestrógenos descritos en esta revisión.

La implementación de metodologías que permitan evaluar de manera simple, eficiente y de bajo costo la presencia de fitoestrógenos está aún en etapa de investigación. Si bien los fitoestrógenos pueden formar parte de los metabolitos secundarios o inducidos en los vegetales ante la presencia de patógenos, o como parte normal de su desarrollo, la evaluación al menos ocular de aspectos simples que estén asociados con la producción o acumulación de fitoestrógenos, como la floración del trébol rojo o la infestación de hongos en la alfalfa, permitirá un control que pueda reducir las pérdidas económicas ocasionadas por los fitoestrógenos. Aún falta mucho por estudiar respecto al impacto que tienen los fitoestrógenos en el desarrollo y función reproductiva de los animales así como la forma de antagonizar su efecto.

## LITERATURA CITADA

- Adams, N.R. 1990. Permanent infertility in ewes exposed to plant oestrogens. *Aust. Vet. J.* 67:197-201.  
 Adams, N.R. 1995. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. *J. Anim. Sci.* 73:1509-1515.

- Atanassova, N., C. McKinnell, K. Turner, M. Walker, S. Fisher, M. Morley, *et al.* 2000. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology* 141:3898-3907.

- Branham, W.S., S.L. Dial, C.L. Moland, B.S. Hass, R.M. Blair, H. Fang, *et al.* 2000. Phytoestrogens and mycoestrogens bind to the rat uterine estrogen receptor. *J. Nutr.* 132:658-664.
- Beck, V., U. Rohr, and A. Jungbauer. 2005. Phytoestrogens derived from red clover: an alternative to estrogen replacement therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 94:499-518.
- Burroughs, CD. 1995. Long-term reproductive tract alterations in female mice treated neonatally with coumestrol. *Exp. Biol. Med.* 208:78-81.
- Dang, Z., and C. Lowik. 2005. Dose-dependent effects of phytoestrogens on bone. *Trends. Endocrinol. Metabol.* 16:207-213.
- Dubey, K., R.M. Rosselli, J. Imthurn, P. Séller, and E.K. Jackson. 2000. Vascular effects of environmental oestrogens: implications for reproductive and vascular health. *Hum. Reprod. Update* 6:351-363.
- Galey, D., E. Mendez, E. Whitehead, M. Holstege, H. Plimlee, and B. Johnson. 1993. Estrogenic activity in forages: diagnostic use of the classical mouse uterine bioassay. *J. Vet. Diagn. Invest.* 6:603-608.
- Hewitt, S.C., and K.S. Korach. 2003. Oestrogen receptor knockout mice: roles for estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in reproductive tissues. *Reproduction* 125:143-149.
- Imamov, O., G. Shim, M. Warner, and J. Gustafsson. 2005. Estrogen receptor beta in health and disease. *Biol. Reprod.* 73:866-871.
- Iwase, Y., H. Fukata, and C. Mori. 2006. Estrogenic compounds inhibit gap junctional intercellular communication in mouse Leydig TM3 cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 212:237-246.
- Jacob, D.A., J.L. Temple, H.B. Patisaul, L.J. Young, and E.F. Rissman. 2001. Coumestrol antagonizes neuroendocrine actions of estrogen via the estrogen receptor  $\alpha$ . *Exp. Biol. Med.* 226:301-306.
- Kuiper, G.G., J.G. Lemmen, B. Carlsson, J.C. Corton, S.H. Safe, P.T. van der Sagg, *et al.* 1998. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrinology* 139:4252-4263.
- Maniatis, T., and R. Reed. 2002. An extensive network of coupling among gene expression machines. *Nature (London)* 416:499-506.
- McGarvey, C., C. Cates, P.N. Brooks, A. Swanson, I.R. Milligan, W. Coen, *et al.* 2001. Phytoestrogens and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity and pituitary luteinizing hormone release in the rat. *Endocrinology* 142:1202-1208.
- Mirocha, C.J., G. Weaver, B. Gustafsson, M. Chi, S.V. Pathre, T.S., Robinson, and F. Bates. 1978. Pharmacological and toxicological studies on zearalenone in food producing animals. 125 p. Quarterly Report 11. FDA, Washington DC, USA.
- Morito, K., T. Aomori, T. Hirose, J. Kinjo, J. Hasegawa, S. Ogawa, *et al.* 2002. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$ (II). *Biol. Pharmaceut. Bull.* 25:48-52.
- Mosselman J., R. Polman, and R. Dijkema. 1996. ER $\beta$ : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett.* 392:49-53.
- Murkies A.L., G. Wilcox, and R. Davis. 1998. Phytoestrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 83:297-303.
- Nie, R., Q. Zhou, E. Jassmin, P.T. Saunders, and R.A. Hess. 2002. Differential expression of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in the reproductive tracts of adults male dogs and cats. *Biol. Reprod.* 66:1161-1168.
- Pérez-Rivero, J.J., Aguilar-Setién, A., Villa-Godoy, A., y Serrano, H. 2005. Relación entre estructura y función de receptores para hormonas esferoidales: Receptores estrogénicos. *Vet. Mex.* 36: 437-452.
- Pike, A.C.W., M. Brzozowski, A.E. Hubbard, R.T. Bonn, A. Thorsell, O. Engström, *et al.* 1999. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J.* 18:4608-4618.
- Romero, C., R. Tarrago, R. Muñoz, R. Arista, y A. Rosado. 1997. Síndrome estrogénico en vacas lecheras por consumo de alfalfas con grandes cantidades de coumestrol. *Vet. Mex.* 28:25-30.
- Rosselli, M., K. Reinhart, B. Imthurn, P.J. Keller, and R.K. Dubey. 2000. Cellular and biochemical mechanisms by which environmental oestrogens influence reproductive function. *Hum. Reprod. Update* 6:332-350.
- Saunders, P.T.K. 2005. Does estrogen receptor  $\beta$  play a significant role in human reproduction? *Trends Endocrinol. Metabol.* 16:222-227.
- Sharma, V.D., R.F. Wilson, and L.E. Williams. 1994. Reproductive performance of female swine feed corn naturally molded or inoculated with *Fusarium roseum* Ohio isolates B and C. *J. Anim. Sci.* 38:598-602.
- Shawn, I., and S. McCully. 2002. A review of the potential of dietary endocrine disrupters on the consumer. *Int. J. Food Sci. Technol.* 37:471-476.
- Weihua, Z., S. Andersson, G. Cheng, E.R. Simpson, M. Warner, and J.A. Gustafsson. 2003. Update on estrogen signaling. *FEBS Lett.* 546:17-24.
- Whitten P.L., and H.B. Patisaul. 2001. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Environ. Health Perspect.* 109:5-20.
- Whitten, P.L., H.B. Patisaul, and L.J. Young. 2002. Neurobehavioral actions of coumestrol and related isoflavonoids in rodents. *Neurotoxicol. Teratol.* 24:47-54.
- Yamada, T., A. Yamamoto, M. Fujioka, M. Miyagi, N. Saito, I. Imai, *et al.* 1999. Characterization of urinary metabolites of a new benzafuroquinoline derivative 3,9-bis(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-5H-benzofuro[3,2-C]-quinoline-6-one (KCA-098), in dogs. *Pharmazie* 54:672-677.